

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(11) DE 3347660 A1

(51) Int. Cl. 4:

C08K 5/00

C 08 K 5/18  
C 08 K 5/34  
C 08 L 23/00  
C 08 L 27/12  
C 08 L 75/04  
C 08 K 5/46  
A 61 K 9/00  
A 61 K 31/19  
A 61 K 31/54  
A 61 L 15/00

(21) Anmelder:

Tropowerke GmbH & Co KG, 5000 Köln, DE

(22) Erfinder:

Dell, Hans-Dieter, Dr., 5060 Bergisch Gladbach, DE;  
Peister, Bernhard, Dr., 5205 St Augustin, DE;  
Wirzbach, Eberhard, 4715 Ascheberg, DE; Ascherl,  
Rudolf, Dr., 8100 Garmisch-Partenkirchen, DE;  
Burgdörfer, Hans-Heribert, Dr., 5000 Köln, DE

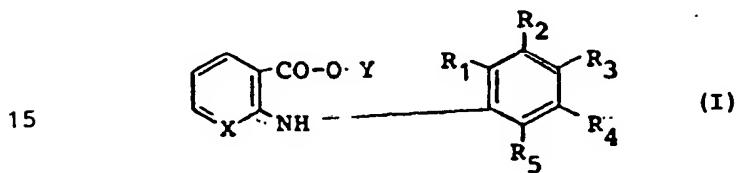
(54) Antiphlogistika enthaltende thermoplastische Kunststoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe oder Prepolymere enthaltend nichtsteroidale Antiphlogistika sowie die Herstellung solcher Thermoplasten und ihre Verwendung bei der Bekämpfung von Entzündungen.

DE 3347660 A1

Patentansprüche

1. Thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe enthaltend nichtsteroidale Antiphlogistika.
2. Thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe nach Anspruch 1 enthaltend als Thermoplast einen oder mehrere aus der Gruppe Polyethylen, fluorierte Polyolefine, Polypropylen, Ethylen/Propylen-Copolymere, Ethylen/Acrylsäure-Copolymerisate (EAA), verseifte oder nichtverseifte Ethylen/Vinylester-Copolymere, thermoplastische Polyurethane oder Mischungen daraus.
3. Kunststoffe nach Anspruch 1 oder 2 enthaltend ein oder mehrere nichtsteroidale Antiphlogistika der Formel I:



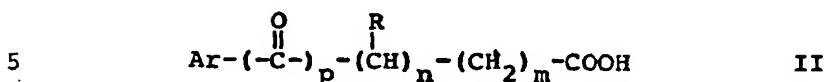
wobei

R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> für Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl,  
substituiertes Alkyl,

X für N oder CH und

Y für Wasserstoff, Metallionen, Alkyl sowie  
substituiertes Alkyl steht,

und/oder der Formel II:



wobei

R für Wasserstoff, niedriges Alkyl, substi-  
tuiertes Alkyl,

10 Ar für Aryl, Heteroaryl, substituiertes  
Aryl, substituiertes Heteroaryl steht, und

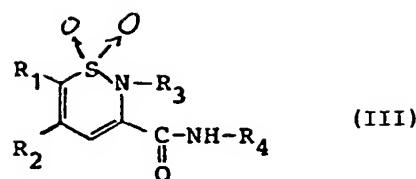
n + m eine ganze Zahl bedeuten und den Wert  
Null, 1 oder 2 besitzen und

P Null oder 1 bedeutet,

15 mit der Bedingung, daß Ar nicht Aryl oder Hetero-  
aryl bedeutet, wenn m + n und p den Wert Null be-  
sitzen,

sowie deren Ester oder Amide,

und/oder der Formel III:



wobei

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> zusammen einen Aryl- oder Heteroarylring mit einem N-Atom bilden,

5 R<sub>3</sub> eine niedere Alkylgruppe mit 1 - 4 C-Atomen,

R<sub>4</sub> einen Heteroarylrest mit mindestens einem Heteroatom darstellen.

4. Verfahren zur Herstellung von Thermoplasten nach  
10 einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch  
gekennzeichnet, daß man nichtsteroidale Antiphlogistika in an sich bekannter Weise in die Thermo-  
plasten einarbeitet.
5. Verwendung von Thermoplasten nach einem oder mehre-  
15 ren der Ansprüche 1 bis 3 zur Bekämpfung von Ent-  
zündungen.

6. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymer EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Etofenamat.
7. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymer EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Indometacin.
8. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymer EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Acemetacin.
9. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymer EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Diclofenac.
10. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymer EPM, EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan enthaltend Piroxicam.

11. Kanülen und Katheter bestehend aus Thermoplasten  
nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,  
insbesondere aus Polyethylen, dessen Copolymer EPM,  
EPDM und EAA oder thermoplastischem Polyurethan ent-  
haltend Ketoprofen.

5

TP 73

TROPONWERKE GmbH & Co. KG

5000 Köln 80

Je/Kü-c

Antiphlogistika enthaltende thermoplastische Kunststoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe oder Prepolymere enthaltend nicht-steroide Antiphlogistika sowie die Herstellung solcher Thermoplasten und ihre Verwendung bei der Bekämpfung von

5 Entzündungen.

Für viele medizinische Einsatzgebiete, beispielsweise Kanülen, Katheter, Schläuche, künstliche Blut-gefäße, Implantate, Herzklappen, Folien usw. werden Kunststoffe verlangt, die außer ihren spezifischen

10 mechanischen Eigenschaften auch gute Blut- und Gewebe-verträglichkeit besitzen. Von besonderem Vorteil können hier lokal begrenzte antiphlogistische Wirkungen sein.

Antiphlogistika werden bisher bei Mensch und Tier oral, rektal oder cutan appliziert.

15 Bei der Infusionstherapie über Kanülen aus Kunststoff bzw. plastischem Material treten bei längerer Verweildauer vielfach thrombotische und/oder phlebitische Reaktionen der kanülierten Vene auf. Nach A. Fassolt, Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS), 68, 1682 - 2686 (1979),

TP 73

beträgt die mittlere Häufigkeit venöser Reaktionen bei  
4-tägiger Implantationsdauer bereits 50 %. Nach  
M.A. Galni, A.W. Tuberville, S.A. Obstbaum and  
J.M. Goldstein, Trans, ophthal. Soc. U.K. 101, 84 - 86,  
5 1981, können z.B. Nylon und Polypropylen im Humanserum  
chemotaktisch wirken.

Gute physikalische Eigenschaften und Blutkompatibilität  
versprach man sich z. B. von segmentierten Polyether-  
urethanen und ihren Copolymeren, wie "Biomer" (Ethicon,  
10 Inc.) und "Avcothane" (Avco-Everett Corp.). Obgleich  
ihre biologischen Eigenschaften, verglichen mit denen  
üblicher Materialien relativ gut sind (S.D. Bruck,  
S. Rabin, R.J. Ferguson, Biomater., Med. Devices,  
Artif. Organs, 1, 191 (1973)), wurden viele Verbesserungsversuche  
15 unternommen. Einige Stichworte seien  
hier genannt:

1. Oberflächenmodifizierte Hydrogele (S.D. Bruck,  
J. Biomed. Mater. Res., 7, 387 (1973) und A.S. Hoffmann,  
G. Schmer, C. Harris, W.G. Kraft, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 18, 10 (1972))  
20
2. Chemisch, strahlenchemisch oder durch Mikrowellen  
initiierte Propfung von Polymeroberflächen
3. Plasma-Polymerisation (H. Yasuda, "Plasma Polymerisation" in "The Synthesis of New Polymers. Modern Methods" (N.Yoda, Ed.), Dekker, New York, N.Y. 1975)  
25

4. Chemische Oberflächenmodifizierung, z. B. durch Heparinisierung (P. Ferruti u. a., DOS 2728781 v. 25. 6. 77/9. 11. 78), Urokinase-Anlagerung (Unitika KK, JA 54068097 vom 9. 11. 77/31. 5. 79) oder
- 5 Aufbringen von Pyrazolinderivaten (Unitika KK, JA 54030172 v. 10. 8. 77/6. 3. 79)

Für die Anwendung in Polydimethylsiloxan-Kapseln sei auf Jones und Datko, (Agents Actions, 7, 555 (1977)) hingewiesen; in vernetzten Polyethylenoxiden siehe

10 Embrey, Mostyn, Powell (EP 0016652 vom 21. 3. 80), in vernetzten Polyoxyalkylenen siehe ICI Ltd. Brit. Pat. 1551620 vom 13. 12. 76 (Appl. 30. 8. 79).

Ferner sind antiinflammatorische und analgetische Pflaster bekannt, die z. B. eine Indomethacin-enthaltende copolymerisierte Schicht aufweisen (Nitto Electric Ind. Co., Ltd., Jap. Pat. 126269 vom 29. 9. 79) oder den Wirkstoff im Kleber enthalten (Jpn. Kokai Tokkyo Koho 81, 20514, 26. 2. 1981, Appl. 79/96427 27. 7. 79).

20 Die vorbeschriebenen Materialien oder Verfahren sind zur Herstellung medizinischer Bedarfsartikel nur bedingt geeignet.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, wirkstoffhaltige thermoplastische Materialien bereitzustellen, die mit den in der Kunststoffindustrie üblichen

Verfahren verarbeitet werden können und ohne weitere Nachbehandlung bioverträgliche und antiphlogistische Eigenschaften aufweisen.

Überraschenderweise gelang es, antiphlogistisch wirk-  
5 same Substanzen in Kunststoffe zu inkorporieren, welche  
zur Herstellung von Kathetern, Kandlen etc. geeignet  
sind. Die Wirkstoffe sind ohne Zersetzung und mit guter  
content uniformity inkorporierbar. Aus den entsprechenden  
Präparaten werden die Wirkstoffe in vivo über einen mehr-  
10 tägigen Zeitraum freigesetzt. Hierbei besitzen die Verum-  
katheter, im Vergleich zu Placebokathetern (ohne Anti-  
phlogistikum), eine bessere Venenverträglichkeit.

Gegenstand der Erfindung sind daher thermoplastisch  
verarbeitbare Kunststoffe, enthaltend nichtsteroidale  
15 Antiphlogistika und deren humantherapeutische und ve-  
terinärmedizinische Anwendung.

Thermoplastisch verarbeitbare Kunststoffe - kurz Thermo-  
plasten - sind organische polymere Massen, die verform-  
bare Schmelzen bilden und nach dem Erstarren der Schmel-  
20 ze unverändert sind. Sie können nach verschiedenen be-  
kannten Methoden z.B. durch Extrudieren, Spritzgießen,  
Pressen, Tiefziehen zu beliebigen Formkörpern verarbeitet  
werden.

Beispiele für Thermoplasten im Sinne der Erfindung sind:  
25 Polymerisate wie Polyolefine (z.B. Polyethylen, Polypropylen, fluorierte Ethylen/Propylen-Copolymerisate, Ethy-

len/Propylen-Copolymerisate mit thermoelastischen Eigenschaften (EPM Polymere), Ethylen/Acrylsäure-Copolymerisate und Terpolymerisate aus Ethy-

len, Propylen und geringen Mengen nicht-konjugierter

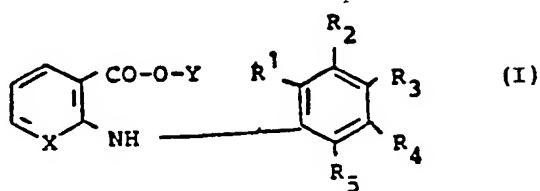
- 5 Diene mit thermoplastischen Eigenschaften (EPDM Rubber), Styrolpolymerisate (z.B. Polymethylmethacrylat); Polyvinylcyanide (z. B. Polyacrylnitril); Polyvinylhalogenide (z. B. Polyvinylchlorid) und eine große Zahl von Mischpolymerisaten aus den oben angegebenen Produkten
- 10 zugrunde liegenden Monomeren z.B. Copolymerisate von Styrol und Acrylnitril und gegebenenfalls verseifte Copolymerisate von Ethylen und Vinylacetat. Weitere Beispiele sind Polykondensate wie Polycarbonate (z.B. Bisphenol-A-Polycarbonat; Polyester (z.B. Polyethylenterephthalat); Polyamide (z.B. Polycaprolactam); Polyphenylenoxid, Polyacetale (z.B. Polyoximethylen); Celluloseester (z.B. Cellulosepropionat) und Polyurethane soweit sie thermoplastische Eigenschaften haben. Für nähere Einzelheiten siehe Kunststoff Taschenbuch 19. Auflage, Seite
- 15 207 - 376, Carl-Hanser-Verlag (1974).

Es sind selbstverständlich auch Thermoplasten geeignet, die nach der Verformung zu Formkörpern noch nachgehärtet werden müssen, oben als Prepolymere bezeichnet.

- 25 Nichtsteroidale Antiphlogistika im Sinne der vorliegenden Erfindung sind eines oder mehrere Antiphlogistika der allgemeinen Formeln I und/oder II.

~~- 8 -~~  
12.

Antiphlogistika der allgemeinen Formel I besitzen die folgende Struktur:



wobei

5    $R_1 - R_5$    Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl, substi-  
tuiertes Alkyl,

X            N oder CH und

Y            Wasserstoff, Metallionen, Alkyl oder substi-  
tuiertes Alkyl

10   bedeutet.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom, vorzugsweise Chlor  
und/oder Brom. Niederes Alkyl ist bevorzugt Alkyl mit  
1 - 6 C-Atomen, besonders bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, sub-  
stituiertes Alkyl für  $R_1 - R_5$  bedeutet bevorzugt Trihalo-  
genalkyl, besonders bevorzugt Trifluoromethyl. Unter Me-  
15   tallionen sind die Ionen der Alkalimetalle, Erdalkalime-  
talle und des Aluminiums zu verstehen. Substituiertes

Alkyl für Y bedeutet bevorzugt Alkoxy, Alkoxyalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxalkyl, Trihalogenalkyl, wobei die Anzahl der C-Atome 1 bis 6 beträgt und die Alkylkette gerade oder verzweigt sein kann.

- 5 Vorzugsweise werden Antiphlogistika der allgemeinen Formel I eingesetzt, in welcher

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> Wasserstoff

X Stickstoff oder eine CH-Gruppe,

Y Wasserstoff, Metallionen, Alkyl oder substituiertes Alkyl und

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder substituiertes Alkyl bedeuten.

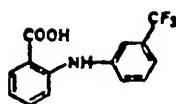
Besonders bevorzugt sind Antiphlogistika der allgemeinen Formel I, in welcher

- 15 X für eine CH-Gruppe steht und

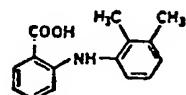
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>5</sub> Methyl, Trifluormethyl oder Chlor bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind die folgenden Antiphlogistika:

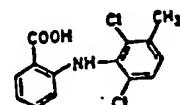
1. N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluor-m-tolyl)-anthranilsäure  
= Flufenaminsäure



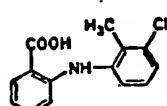
2. N-(2,3-Xylyl)-anthranilsäure



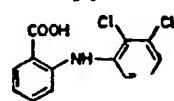
3. N-(2,6-Dichlor-m-tolyl)-anthranilsäure



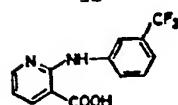
4. N-(3-Chlor-o-tolyl)-anthranilsäure



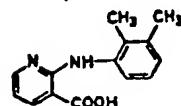
5. N-(2,3-Dichlorphenyl)-anthranilsäure



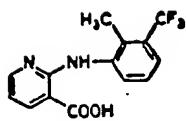
6. N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluor-m-tolyl)-nicotinsäure  
= Nifluminsäure



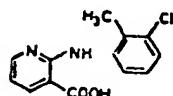
7. N-(2,3-Xylylidino)-nicotinsäure



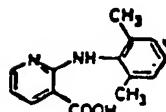
8. 2-(2-Methyl-3-trifluormethyl-anilino)-nicotinsäure



9. N-(3-Chlor-o-tolyl)-nicotinsäure

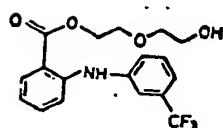


10. 2-(2,6-Xylylidino)-nicotinsäure

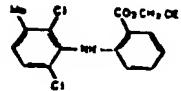


und deren Ester, besonders

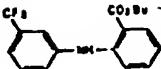
11. 2-(2-Hydroxyethoxy)-ethyl-N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolyl)-anthranilat  
= Etofenamat



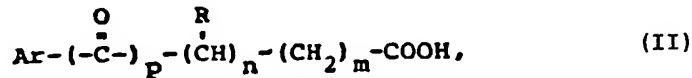
12. Ethoxymethyl-N-(2,6-dichloro-m-tolyl)-anthranilat



13. Methyl-, Ethyl-, i./n-Propyl-, Butyl-N-( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-m-tolyl)-anthranilat, z.B.



Nichtsteroidale Antiphlogistika im Sinne der vorliegenden Erfindung sind ferner Antiphlogistika der allgemeinen Formel II mit der Struktur:



5 in welcher

R Wasserstoff, niederes Alkyl, substituiertes Alkyl,

Ar Aryl, Heteroaryl, substituiertes Aryl, substituiertes Heteroaryl und

10 n + m eine ganze Zahl bedeuten und den Wert Null, 1 oder 2 besitzen,

p Null oder 1 bedeutet,

mit der Bedingung, daß Ar nicht Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wenn n und m und p den Wert Null besitzen,

15 sowie deren Ester oder Amide.

Vorzugsweise bedeuten niederes Alkyl R Reste mit 1 - 6 C-Atomen, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, substituiertes Alkyl Alkoxyalkyl oder Trihalogenalkyl; Aryl bzw. Heteroaryl Phenyl, Naphthyl, Thiophenyl, Pyrolyl, Indenyl, Indolyl, 20 Benzthiazinyl, Phenothiazinyl.

Substituenten für Aryl bzw. Heteroaryl sind Alkyl, bevorzugt grad- und verzweigtketiges Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Alkoxy, Oxalkyl, Acyl, Hydroxyl, Acetoxy, Benzoyl, substituiertes Benzoyl, Phenyl, substituiertes

- 5 Phenyl, Phenoxy, Halogen, Phenylalkenyl, Phenylalkyl.

Die Ester sind Alkylester mit 1 - 6 C-Atomen, bevorzugt 1 - 4 C-Atomen, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, i- und n-Propyl, substituiertes Alkyl, z.B.  $\beta$ -Hydroxyethyl, Ester mit Glycyolsäure. Die Amide können in der

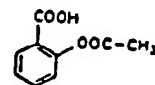
- 10 Gruppierung  $-\text{CO}-\text{NH}_2$  an Stelle eines oder beider Amid-Wasserstoffe auch niedere Alkyle bzw. substituiertes Alkyle enthalten.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Antiphlogistika der allgemeinen Formel II:

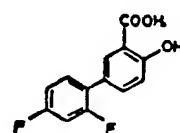
14. 2-Hydroxybenzoësäure



15. 2-Acetoxybenzoësäure



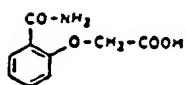
16. 2',4'-Difluor-4-hydroxy-3-biphenylcarbonsäure



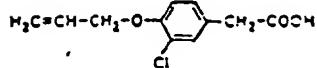
17. 2-Hydroxybenzamid



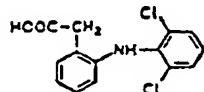
18. [2-(Aminocarbonyl)phenoxy]-  
essigsäure



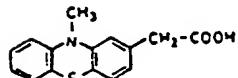
19. 4-Allyloxy-3-chlorophenyl-  
essigsäure  
= Alclofenac



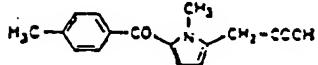
20. 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]-  
phenylessigsäure  
= Diclofenac



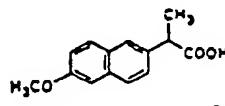
21. 10-Methyl-phenothiazin-2-  
ylessigsäure  
= Metiazinsäure



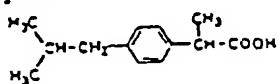
22. 1-Methyl-5-(p-toluoyl)-pyrrol-  
2-yl-essigsäure



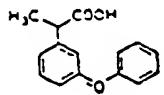
23. D-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-  
propionsäure  
= Naproxen



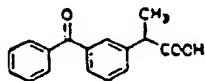
24. 2-(p-Isobutylphenyl)-  
propionsäure



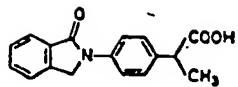
25. 2-(3-Phenoxyphenyl)-  
propionsäure



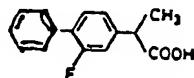
26. 2-(m-Benzoylphenyl)-  
propionsäure  
= Ketoprofen



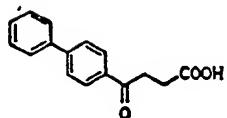
27. 2-[4-(1-Oxo-2-isoindolinyl)-phenyl]-propionsäure  
= Indoprofen



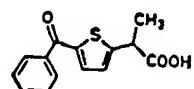
28. 2-(2-Fluor biphenyl-4-yl)-propionsäure



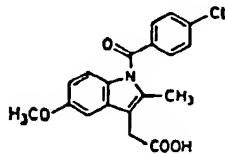
29. 3-(4-Biphenylylcarbohydyl)-propionsäure



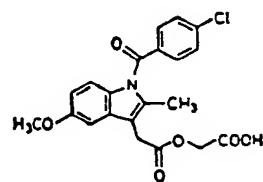
30. 2-(5-Benzoyl-2-thienyl)-propionsäure



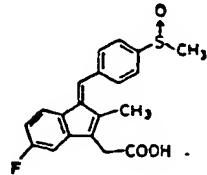
31. 1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-essigsäure  
= Indometacin



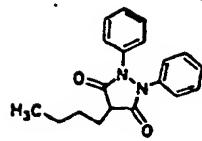
32. [1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-acetoxy]essigsäure  
= Acemetacin



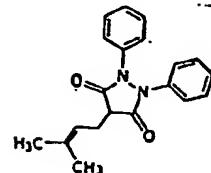
33. (Z)-5-Fluor-2-methyl-1-[(4-methylsulfinyl)phenyl]methylen)-1H-inden-3-essigsäure



34. 4-Butyl-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidin-dion  
= Phenylbutazon

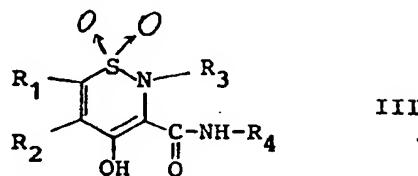


35. 4-Prenyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin-3,5-dion  
= Feprazon



sowie deren Alkylester und substituierte Alkylester.

Bevorzugt sind ferner die folgenden Antiphlogistika der  
5 allgemeinen Formel III:



in welcher

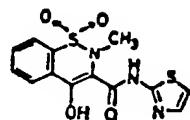
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen einen Aryl- oder Heteroarylring mit  
einem Stickstoffatom bilden,

R<sub>3</sub> eine niedere Alkylgruppe mit 1-4 C Atomen,

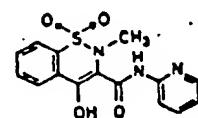
R<sub>4</sub> einen Heteroarylrest mit mindestens einem  
Heteroatom darstellen.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Antiphlogistika  
5 der allgemeinen Formel III:

36. 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-thiazolyl-  
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-  
1,1-dioxid



37. 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl-  
2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-  
1,1-dioxid



Die vorstehend genannten Antiphlogistika der allgemeinen  
Formel I und II können sowohl einzeln als auch zu  
10 mehreren in die Thermoplasten eingearbeitet werden.

Die Antiphlogistika können in einer Menge von 1 - 30  
Gew.-%, vorzugsweise 2 - 20 Gew.-% in die Thermoplasten  
eingearbeitet werden.

- Hierzu kann man sich in der Kunststoffcompoundierung üblicher Methoden bedienen. Beispielsweise kann man das Antiphlogistikum in fester oder in flüssiger Form mit den als Pulver oder Granulat vorliegenden Thermoplasten mischen und die Mischung in einem Extruder aufschmelzen, 5 mischen und die Mischung in einem Extruder aufschmelzen, Man homogenisieren und das Extrudat wieder granulieren. Man kann auch das Antiphlogistikum, ebenfalls fest oder flüssig, auf dem Walzenstuhl in das Polymerisat einarbeiten. Das dabei entstehende Walzfell kann anschließend 10 granuliert werden. Es ist auch möglich, das Antiphlogistikum durch Kneten in einer üblichen Knetvorrichtung einzuarbeiten. Die Arbeitstemperaturen müssen für jeden einzelnen Fall so gewählt werden, daß der thermoplastische Kunststoff sich plastifizieren läßt, aber die Zersetzungstemperatur des einzuarbeitenden Wirkstoffs nicht 15 erreicht wird. Es hat sich herausgestellt, daß bevorzugt für gute Homogenität des Produktes, der Wirkstoff in flüssiger Form vorliegen soll, d.h. geschmolzen oder gegebenenfalls gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel.
- 20 Bevorzugt arbeitet man Verbindungen mit niedrigem Schmelzpunkt und guter Thermostabilität ein, z.B. Aclofenac bei 91 - 170°C, Ketoprofen bei 94 - 180°C, Phenylbutazon bei 105 - 180°C, Etofenamat bis 180°C, Didofenac(säure) bei 156 - 176 °C.
- 25 Weiter besonders geeignet sind Verbindungen mit Schmelzpunkten bis 160° und guter Thermostabilität, z.B. Ace-metazin (Einarbeitung 150-190°C, Flufenaminsäure 133-180°C, Indometacin 155-180°C, Naproxen 154-180°C, Feprazon 153-180°C und Metiazinsäure 146-160°C).

Weiter besonders geeignet sind Verbindungen mit hohem Schmelzpunkt, die sich nicht zersetzen, z.B. Nifluminsäure (Einarbeitung bei 204-220°C), Sulindac (189-210°C) und Indoprofen (213-220°C).

- 5 Die *in vivo* Liberation der Antiphlogistika aus Kunststoffkathetern konnte tierexperimentell belegt werden. Die Versuche wurden mit männlichen Ratten /Stamm: Bor: WISW (SPF-Cpb), Gewicht um 200 g/ durchgeführt. Polyethylenkatheter mit Verbindung 11 wurden Ratten in eine  
10 Vena femoralis in Höhe der Leistenbeuge vorgeschnitten, der Katheter durch eine Außennaht rund um das Gefäß, die nicht zu einer Ligatur führte, fixiert. Das Katheterende wurde verschweißt. Die Applikationsdauer betrug 1, 7, bzw. 10 Tage. Danach wurde der Gehalt an  
15 Verbindung 11, im Vergleich zu nicht implantierten 11-haltigen Kathetern ermittelt. Die liberierte Menge an Wirkstoff ergibt sich aus der Differenz des Gehaltes vor Inkorporation und nach unterschiedlich langer Verweildauer. Bei Ratten wurde bis zu 59,2 ± 4,9 % der Ver-  
20 bindung 11 *in vivo* liberiert.

Auch bei Kaninchen (Instillation des Katheters in die Ohrvene) wurde eine, mit der Verweildauer ansteigende Liberation bis zu ca. 75 % (10. Tag) festgestellt.

- Die Gewebeverträglichkeit wurde durch Vergleich von  
25 Verum- und Placebo-Kathetern (mit und ohne Antiphlogistikum) jeweils am gleichen Tier geprüft.

3347660

- 18 - 23

Die Schutzwirkung der Verbindung 11, welche in PE-Katheter inkorporiert war, konnte an Kaninchen (männliche Weiße Neuseeländer; Gewicht 2,3 - 4,1 kg) demonstriert werden. Den Tieren wurden Verum- und Placebokatheter (mit bzw. 5 ohne 11) in Ohrvenen inkorporiert, fixiert und 7 Tage in den Venen belassen. Die Abbildungen zeigen unterschiedliche Venenquerschnitte.

In Abb. 1 ist ein Venenquerschnitt nach 7-tägiger Implantation eines Placebo-Katheters, in Abb. 2 nach 7-tägiger 10 Implantation eines Verumkatheters dargestellt.

Abb. 1 zeigt eine ausgedehnte entzündliche Reaktion in der Ohrvene des Kaninchens am 7. Tag nach der Implantation eines PE-Katheters.

Nach Abb. 2 ruft die Implantation eines 11-haitigen PE- 15 Katheters in die Ohrvene des Kaninchens nahezu keine Entzündungsreaktion am 7. Tag nach Implantation hervor.

Es ist deutlich zu erkennen, daß unter dem Einfluß des in vivo liberierten Wirkstoffes eine entzündliche Reaktion im Vergleich zum Placebo weitgehend verhindert wird.

20 In den Abbildungen bedeutet: 1/Tunica intima, 2/Tunica media und 3/Tunica externa.

TP 73

Die in vivo Liberation der Verbindungen 1 und 11, welche  
in Mengen von 10 % in Polyethylen-Katheter inkorporiert  
waren, wurde an Ratten (männliche Tiere, Stamm: BOR;  
WISW (SpF-Cpb), Gewicht um 200 mg), denen die Katheter  
5 über eine "Braun'sche Kanüle" in den Intraperitoneal-  
raum gegeben wurden und welche dort 3 bzw. 7 Tage lang  
verblieben, nachgewiesen. Die Liberation wurde durch  
Ermittlung des Restgehaltes an 1 bzw. 11 im Katheter  
10 nach mehrtägiger Applikation, im Vergleich zum nicht  
implantierten Verumkatheter bestimmt.

Wirkstoff	Applikation	% in vivo Liberation
(d)		
1	3	57,7 + 3,7
	7	78,9 + 3,4
11	3	75,0 + 1,7
	7	86,3 + 4,8
34	3	51,4 + 6,0
	7	79,8 + 2,2

In vitro lässt sich in Ethylen-Propylen-Copolymer inkorporiertes Etofenamat mit Aceton quantitativ isolieren, während Etofenamat aus Polyurethan bevorzugt mit Ethanol extrahiert wird (Siedehitze, unter Röhren und Rückfluß). Die in vitro-Liberation erfolgt aus Polyurethan schneller als aus dem Ethylen-Propylen-Copolymer. Es treten keine Neben- oder Zersetzungprodukte auf, die content uniformity ist gut.

Beispiel 1

10 1000 g Polyethylen (Baylon 22H764) wurden auf einem Troester Labormischwalzwerk 40 Minuten bei 130°C unter portionsweiser Zugabe von insgesamt 100 g Etofenamat gewalzt, anschließend granuliert. Es resultierte ein gleichmäßig opakes Granulat, das sich zu homogenen Preßplatten von 15 0,3 bis 2 mm Dicke weiterverarbeiten ließ. Der Wirkstoff war chemisch unverändert und homogen im Kunststoff verteilt.

TP 73

Beispiel 2

1000 g Polyethylen (Baylon 22H764) und 100 g Etofenamat wurden bei 160°C zu einem opaken Walzfell verarbeitet und anschließend granuliert. Das Granulat wurde dann auf 5 einem Laborextruder bei Massetemperaturen von 160 - 170°C zu Schläuchen von 1 - 3 mm Durchmesser verarbeitet. Diese Schläuche enthielten 10 % unverändertes Etofenamat in gleichmäßiger Verteilung und zeigten ein opakes Aussehen sowie eine "fettig" erscheinende Oberfläche. Labor- und 10 Tierversuche bewiesen eine deutliche Wirkstoffabgabe und signifikant positive physiologische Wirkungen (s. oben).

Beispiel 3

1000 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 100 g Etofenamat (Verbindung 11) wurden bei 90 - 95°C zu einem Walzfell 15 verarbeitet, anschließend granuliert und zu homogenen Platten gepreßt.

Beispiel 4

400 g Ethylen/Propylen-Copolymer (Levaflex EP 281) und 83,6 g Etofenamat wurden bei 170°C zu einem Walzfell 20 verarbeitet, anschließend granuliert und zu homogenen, sehr flexiblen, anschmiegsamen, 0,5 mm dicken Platten gepreßt.

Beispiel 5

1000 g Ethylen/Vinylalkohol-Copolymer (Levasint S 31 natur) und 100 g Etofenamat wurden bei 90°C zu einem Walz- 25

fell verarbeitet, anschließend granuliert und zu homogenen Platten gepreßt.

Beispiel 6

500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 52,5 g Indometacin  
5 wurden auf einem Mischwalzwerk "Schwabenthalan 200" bei  
155°C in 10 Minuten zu einem weißen Walzfell verarbeitet,  
anschließend granuliert und bei 150°C zu Schläuchen von  
1 - 3 mm Durchmesser extrudiert. Das Material zeigte  
gute content uniformity, deutliche Wirkstofffreisetzung  
10 in vivo und positive physiologische Wirkung (s. oben).

Beispiel 7

500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 53,1 g Flufenaminsäure wurde bei 155°C zu einem bernsteinfarbenen Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und bei 150°C  
15 zu dünnen Schläuchen extrudiert. Das Material zeigte  
gute content uniformity, deutliche Wirkstoffliberation  
in vivo und positive physiologische Wirkung (s. oben).

Beispiel 8

500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 51,9 g Acemetacin  
20 wurden bei 155°C zu einem gelben Walzfell verarbeitet,  
anschließend granuliert und zu 0,3 mm dicken Platten  
gepreßt. Der Wirkstoff war chemisch unverändert und  
homogen im Kunststoff verteilt. Wirkstoffliberation  
und pos. physiologische Wirkung wurde nachgewiesen  
25 (s. oben).

Beispiel 9

500 g Polyethylen (Baylon 19N430) und 50 g Phenylbutazon wurden bei 140°C zu einem Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und bei 150°C zu dünnen Schläuchen extrudiert. Das Material zeigte gute content uniformity, deutliche Wirkstoffliberation in vivo und positive physiologische Wirkung (s. oben).

Beispiel 10

500 g thermoplastisches Polyurethan (für medizinische Bedarfsartikel geeignetes PU 786 der Bayer AG) und 50 g Etofenamat wurden bei 170°C zu einem Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und zu 0,3 mm dicken Platten gepreßt. Es resultierte ein nahezu transparentes, hochflexibles Material hoher Reißdehnung (> 600 %). Der Wirkstoff war homogen im Kunststoff verteilt und wurde chemisch unverändert wieder freigesetzt.

Beispiel 11

500 g thermoplastisches Polyurethan auf Basis MDI/Polyether/Polyester (Desmopan 786 der Bayer AG) und 50 g Piroxicam wurden bei 210°C zu einem Walzfell verarbeitet, anschließend granuliert und zu hochflexiblen, 0,3 mm dicken Platten gepreßt. Der Wirkstoff war homogen im Kunststoff verteilt und wurde chemisch unverändert freigesetzt.

Beispiel 12

500 g Polyethylen (PE 22H768 der Bayer AG) und 50 g  
Diclofenac (Säure) wurden bei 170 - 175°C zu einem Walz-  
5 fell verarbeitet, anschließend granuliert und zu 0,3 mm  
dicken Platten gepreßt. Der Wirkstoff war homogen im  
Kunststoff verteilt und wurde chemisch unverändert wie-  
der freigesetzt.

- 30 -  
- Leerseite -

Nummer: 33 47 660  
Int. Cl.<sup>3</sup>: C 08 K 5/00  
Anmeldetag: 31. Dezember 1983  
Offenlegungstag: 11. Juli 1985

31.

1/1



FIG. 1

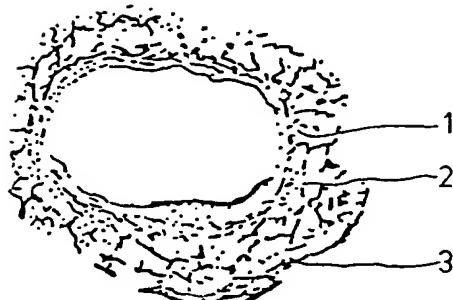


FIG. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

### **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**